

**Universidad Complutense de Madrid**

*Facultad de Farmacia*



**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**ESTUDIO DE LA UTILIZACIÓN DE OMALIMUMAB EN  
EL TRATAMIENTO DEL ASMA GRAVE PERSISTENTE  
EN EL HOSPITAL INFANTA LEONOR.**

**REALIZADO POR:**

**Álvaro Peñalba Perdices**

**Bajo la dirección del tutor:**

**Dr. Ismael Escobar Rodríguez**

**Madrid**

**2017**

# ÍNDICE.

<b>RESUMEN</b>	<a href="#"><u>Página 3</u></a>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<a href="#"><u>Página 4</u></a>
<b>MÉTODO</b>	<a href="#"><u>Página 8</u></a>
<b>RESULTADOS</b>	
<i>TABLAS DE PACIENTES</i>	<a href="#"><u>Página 9</u></a>
<i>DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS</i>	<a href="#"><u>Página 10</u></a>
<i>TRATAMIENTO CONCOMITANTE Y GRÁFICA FEVI</i>	<a href="#"><u>Página 12</u></a>
<b>DISCUSIÓN</b>	<a href="#"><u>Página 13</u></a>
<b>CONCLUSIONES</b>	<a href="#"><u>Página 18</u></a>
<b>CONFLICTO DE INTERESES</b>	<a href="#"><u>Página 18</u></a>
<b>CRITERIOS DE USO DE OMALIZUMAB</b>	<a href="#"><u>Página 19</u></a>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<a href="#"><u>Página 20</u></a>

## RESUMEN.

**Objetivo:** Evaluar el perfil de eficacia y seguridad terapéutica de omalizumab en pacientes tratados por asma grave persistente, así como su eficiencia para disminuir el gasto sanitario de estos sujetos y el cumplimiento de los criterios de utilización del fármaco especificados por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del hospital.

**Método:** Estudio observacional retrospectivo de pacientes tratados con omalizumab en la indicación de asma grave entre el 1 de enero de 2017 y el 30 de septiembre de 2017. Se ha registrado el sexo, edad, peso, IgE basal, FEV1 basal, FEV1 a lo largo del tratamiento, tratamiento concomitante, fecha de inicio del tratamiento, ingresos en urgencias y necesidad de corticoides sistémicos tras el inicio del tratamiento y hasta los 18 meses de comenzar. También se han recogido los efectos secundarios frente a omalizumab y los cambios posológicos de este fármaco y del tratamiento concomitante.

**Resultados:** 19 pacientes estudiados con una edad media de 48 años (15-71). Presentaron una concentración basal de IgE previa a la medicación con omalizumab de 887.2 UI/mL. Los 19 pacientes presentaban una función pulmonar reducida con una FEV1 media inicial de 75.68 %, siendo 80.54 % la media al final del seguimiento. La dosis media de omalizumab administrada cada 4 semanas fue de 679 UI/mL (intervalo, 150-1200 UI/mL). Se observaron reacciones adversas en 6 pacientes, motivando la retirada de la medicación en dos de ellos. Al final del tratamiento 8 pacientes habían disminuido el tratamiento base concomitante para el control del asma, y 14 presentaron mejoría clínica. El criterio obligatorio número 5 de selección de pacientes para el tratamiento estipulado para el Hospital Infanta Leonor no se cumple estrictamente.

**Conclusión:** Omalizumab se ha administrado en pacientes con asma grave alérgica no controlada con terapia convencional observándose una disminución en la necesidad de uso de corticoides sistémicos en las exacerbaciones, así como una menor frecuencia de ingresos y visitas al servicio de urgencias. No se observó una mejora estadísticamente significativa de la FEV1. Si bien el criterio 5 de utilización de omalizumab no se cumple en cuanto a sus especificaciones, sí que los pacientes seleccionados requieren un elevado uso de recursos hospitalarios, que es la población a la que dicho criterio quiere dirigir la selección.

**Palabras clave:** Asma grave persistente; omalizumab; eficacia; eficiencia.

# INTRODUCCIÓN.

## FISIOPATOLOGÍA CLÍNICA DEL ASMA GRAVE NO CONTROLADA.

Debido a su gran incidencia, el asma constituye un problema de trascendencia global, especialmente el asma grave no controlada, principal responsable de su enorme impacto socioeconómico. El asma es una enfermedad heterogénea caracterizada por la inflamación crónica de la vía aérea, que se manifiesta por una historia de síntomas respiratorios tales como sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos que varían a lo largo del tiempo en cuanto a su presencia, frecuencia e intensidad. Estos síntomas se asocian a un flujo de aire espiratorio variable, es decir, dificultad para expulsar el aire de los pulmones debido a broncoconstricción (estrechamiento de las vías respiratorias), engrosamiento de las paredes de las vías respiratorias y aumento de la mucosidad.

El asma está caracterizada por la existencia de diversos fenotipos inmunopatológicos y clínicos. Se identifican cinco fenotipos en adultos con asma severa, moderada y leve: tres grupos de asma alérgica de inicio precoz (leve, moderada y severa), un cuarto grupo de pacientes con asma de inicio tardío asociado a obesidad y al género femenino, con reducción del FEV1 (volumen máximo de aire espirado en el primer segundo) y uso frecuente de corticoides sistémicos, y un quinto grupo de pacientes con asma de inicio tardío menos atópica, pero muy severa y con escasa reversibilidad de los flujos espiratorios.

La Guía Internacional para la definición, manejo y tratamiento del asma severa de la European Respiratory Society y la American Thoracic Society define el asma grave como aquél que:

a) Requiere altas dosis de corticosteroides inhalados y un beta agonista de larga duración, o un modificador de los leucotrienos, o el uso de teofilina durante el año previo.

b) Requiere el uso de corticosteroides sistémicos durante al menos la mitad del año previo o de mayor duración para prevenir la pérdida del control de la enfermedad.

c) Permanece sin control a pesar del tratamiento. El asma no controlada se define por la presencia de al menos uno de los siguientes criterios:

- 1) Pobre control de los síntomas (según cuestionario ACQ).
- 2) Exacerbaciones frecuentes severas.
- 3) Exacerbaciones graves.
- 4) Espirometría con limitación obstructiva con FEV1 post broncodilatador <80%.

Se estima que el 50% de los pacientes graves tienen un mal control de su enfermedad. En España, en un estudio realizado en 2011, la prevalencia del asma grave con mal control según criterio médico fue de un 3,9% del total de asmáticos. Este porcentaje es responsable de un elevado consumo de recursos sanitarios comparado con el resto de pacientes asmáticos.

El objetivo del manejo del asma es lograr el control de los síntomas con terapia ajustada según la severidad (la que puede fluctuar en el tiempo) y la disminución del riesgo de exacerbaciones. Se considera medicamentos controladores de uso habitual a los corticoides inhalados, los corticoides orales y los agonistas beta-2 adrenérgicos. También se emplean anticolinérgicos, inhibidores de leucotrienos y antihistamínicos (asma alérgica). En asma severa se requiere habitualmente de dos o más fármacos controladores para lograr el control del asma, los que deben ser indicados en cada paciente según la respuesta clínica y tolerancia a efectos secundarios. Actualmente se han incorporado nuevos tratamientos, como la terapia biológica anti-IgE y la termoplastia bronquial endoscópica en pacientes seleccionados.

Es conocido que la Inmunoglobulina E (IgE) es un anticuerpo que juega un papel clave en los mecanismos inmunoinflamatorios que subyacen en el asma alérgica y otras patologías atópicas. Por ello las terapias dirigidas a bloquear la acción de la IgE pueden resultar muy beneficiosas en el tratamiento de la enfermedad. Omalizumab es el único anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-IgE aprobado para el tratamiento del asma alérgico.

### **FÁRMACO OBJETO DE ESTUDIO: OMALIZUMAB.**

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado derivado del ADN recombinante que se une selectivamente a IgE. El anticuerpo es una IgG1 kappa que

contiene regiones de estructura humana con regiones determinantes de complementariedad de un anticuerpo de origen murino que se une a la IgE. Omalizumab se une a la IgE y previene la unión de ésta a receptores específicos de alta y baja afinidad (FcεRI y FcεRII), reduciendo así la cantidad de IgE libre disponible para desencadenar la cascada alérgica. También se ha observado una reducción en la expresión de FcεRI en basófilos y células de la submucosa traqueobronquial, y una atenuación del incremento de afinidad del FcεRII en células musculares lisas bronquiales in vitro.

Omalizumab está indicado para mejorar el control del asma cuando se administra como tratamiento adicional en pacientes con asma alérgica grave persistente que presentan test cutáneo positivo o reactividad in vitro a aeroalérgenos perennes y con función pulmonar reducida (FEV1 <80%) así como, síntomas frecuentes durante el día o despertares por la noche y que han presentado múltiples exacerbaciones asmáticas graves documentadas, a pesar de utilizar corticosteroides diarios inhalados a dosis altas, más un agonista beta2 inhalado de larga duración.

La dosis apropiada y la frecuencia de administración de omalizumab se determinan a partir de la concentración basal de IgE (UI/ml), medida antes de iniciar el tratamiento, y del peso corporal (Kg).

Las inyecciones se administran vía subcutánea en la región deltoidea del brazo. Si por alguna razón no pueden administrarse en esta zona, podrán administrarse alternativamente en el muslo.

### OBJETIVO DEL ESTUDIO.

La eficacia de omalizumab ha sido evaluada en varios ensayos clínicos randomizados y estudios post-autorización tanto en adultos como en pediatría, diagnosticados de asma alérgica grave persistente. En estos estudios se ha constatado una disminución en el número de exacerbaciones, hospitalizaciones, visitas a urgencias y necesidades de corticoides y una mejoría en la calidad de vida. Sin embargo, en la mayoría de estudios no se han encontrado diferencias en los valores de volumen espiratorio forzado al añadir omalizumab al tratamiento estándar.

El objetivo de este estudio es evaluar el tratamiento con omalizumab en pacientes del Hospital Infanta Leonor en la indicación de asma alérgica grave persistente. Los aspectos evaluados son:

- Eficacia de omalizumab para el control de los síntomas y las exacerbaciones propias de la enfermedad.
- Eficacia de omalizumab para disminuir el gasto sanitario asociado a pacientes con asma alérgica grave persistente.
- Perfil de seguridad de omalizumab.
- Cumplimiento de los criterios de utilización de omalizumab aprobados por la comisión de Farmacia y Terapéutica en la indicación de asma alérgica grave.

### ANTECEDENTES.

En la discusión del presente trabajo se citan, describen y comparan estudios previos sobre la eficacia y seguridad de omalizumab.

## MÉTODO.

Se realizó un estudio retrospectivo observacional no controlado en el Hospital Infanta Leonor en el que se incluyeron a todos los pacientes tratados con omalizumab en la indicación de asma alérgica grave persistente durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2017 y el 30 de septiembre de 2017.

Los datos se obtuvieron de la historia clínica electrónica de los pacientes, a través del programa Selene. El estudio de cada paciente comprende desde un año antes del inicio del tratamiento con omalizumab hasta los 18 meses posteriores (o hasta noviembre de 2017 si no se ha llegado a 18 meses de tratamiento).

Se han registrado los datos disponibles respecto al sexo, edad, peso, talla, hábito tabáquico, IgE basal, FEV1 basal, FEV1 a lo largo del tratamiento, tratamiento concomitante, fecha de inicio del tratamiento, ingresos hospitalarios, visitas a urgencias y necesidad de corticoides sistémicos desde un año antes del inicio del tratamiento y hasta los 18 meses de comenzar. También se han recogido los efectos secundarios frente a omalizumab y los cambios posológicos de este fármaco o del tratamiento concomitante, así como cualquier incidencia relativa al tratamiento o a la enfermedad objeto del mismo.

Los aspectos estudiados para definir la mejoría clínica son la disminución de las exacerbaciones, especialmente de aquellas graves que impliquen la necesidad de tratamiento con ciclos de corticoides sistémicos para su control, y que el paciente no precise acudir a urgencias o ser ingresado por causas derivadas de esta patología. Ya que todos los pacientes, en el año previo al inicio del tratamiento de omalizumab, han precisado de más de un ciclo de corticoides sistémicos y en su mayoría, han acudido a urgencias; se considerará que existe mejoría clínica en aquel paciente que:

- requiera un único ciclo de corticoides o ninguno durante el seguimiento
- no acuda en ninguna ocasión al servicio de urgencias ni precise de ningún ingreso.
- tenga recogida por su médico en la historia clínica una mejoría de la sintomatología y control del asma.



## TABLAS DE PACIENTES.

PAC	SEXO	EDAD	INICIO	POSOLOGÍA	IgE b.	FEV1 b.	CCO	URG	EF. ADV.
1	M	48	03/08/2017	150mg/4sem	88	83,7	SÍ	SÍ	
2	M	41	29/06/2017	525mg/2sem	825	104			
3	M	44	25/02/2016	525mg/2sem	340	80	SÍ		
4	M	52	17/08/2016	300mg/4sem	179	105	SÍ		Cefalea y vómitos. Dolor zona inyección.
5	M	40	23/02/2016	600mg/2sem	299	67	SÍ	SÍ	Dolor y prurito. Artralgias. Neutropenia.
6	M	46	04/12/2014	375mg/2sem	578	93,8	SÍ		Dolor en los brazos.
7	H	52	22/10/2015	600mg/2sem	10689	85,1	SÍ		Sensación de decaimiento.
8	M	45	06/05/2014	600mg/2sem	401	68	SÍ	SÍ	
9	M	54	05/12/2016	600mg/2sem	633	68,4	SÍ		Artralgias.
10	H	46	14/07/2017	600mg/4sem	268	55	SÍ		
11	M	50	29/07/2016	450mg/4sem	153	85	SÍ		
12	M	56	16/10/2015	450mg/4sem	450	106	SÍ		
13	M	71	10/03/2017	300mg/4sem	129	26			
14	M	61	14/07/2017	450mg/4sem	336	71			
15	H	52	29/07/2016	600mg/4sem	362	51	SÍ	SÍ	
16	H	38	03/02/2017	450mg/4sem	474	99			
17	M	52	23/10/2015	450mg/4sem	212	34	SÍ		
18	M	49	03/02/2017	450mg/4sem	249	79			Atontamiento tras administración.
19	M	15	23/05/2014	600mg/4sem	459	66,9	SÍ	SÍ	
<b>TOT</b>	<b>15M/4H</b>	<b>48</b> <b>(15-71)</b>			<b>887,2</b> <b>(88-10689)</b>	<b>75,15</b> <b>(26-106)</b>	<b>14</b>	<b>5</b>	<b>6</b>

PAC: paciente. IgE b.: IgE basal (UI/mL). FEV1 b.: FEV1 basal en %.CCO: corticoides orales. URG.: urgencias. M: meses. EF. ADV.: efectos adversos. Tot: totales.

PAC	FEV1 b.	1M	2M	3M	4M	5M	6M	7M	8M	9M	10M	11M	12M	13M	14M	15M	18M	U.R.		
1	83,7	86	82	86														86		
2	104			107														107		
3	90			89		97			96,3			89			97		91	91		
4	105			112	107	107			96				112			110		110		
5	67				66	70	55		51,6			52	53	54			61	61		
6	93,8		100	115		123	91,8	106			90,9		90	96	87	116	107	107		
7	85,1		80,6		87				85				96		87		85	90,2	90,2	
8	68	76		55						63							67	72	72	
9	68,4	59	77	68		68,7			68										68	
10	55	78		78															78	
11	85			54		83	76			85			93			78	59		59	
12	106	107	72	76		83	94	98	91			106	97			111	119		119	
13	26	26	30	34	27				33	28									28	
14	71		67	73															73	
15	51	70				73	64		75	73	72	76	71		75	73			73	
16	99	83	92	96		92	94	92	96	95									95	
17	34	34	39	35	59	50	50	51	56	47	53	58	62	66	58	63	62		62	62
18	79	76	85	82	86	77	78	88	82	90										90
19	66,9				77,6		56,4	29	28,2		59,5		34,8			46,7	59,9			59,9
<b>MEDIA</b> <b>(M-M)</b>	<b>75,7</b> <b>(26-106)</b>																		<b>80,47</b> <b>(28-119)</b>	

PAC: paciente. FEV1 b.: FEV1 basal en %. U.R.: última revisión. M: meses (FEV1). (M-M): (máximo-mínimo).

## DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS.

### CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.

Se incluyeron en el estudio a 19 pacientes con asma grave alérgica persistente tratados con omalizumab (15 mujeres). La concentración basal de IgE (UI/mL) que presentaron fue de 887.2 (un mínimo de 88 y máximo de 10689). De los 19 pacientes, 10 presentaban una FEV1 reducida ( $< 80\%$ ) al inicio del tratamiento. La media de las FEV1 basal de los pacientes fue de 75.68 %, (intervalo, 26-106 %). La última medición de FEV1 del seguimiento de cada paciente presentó un valor promedio de 80.47 % (intervalo, 28-119).

La dosis media de omalizumab administrada cada 4 semanas fue de 679 UI/mL (intervalo, 150-1200 UI/mL). El periodo de seguimiento fue de 18 meses, o hasta noviembre de 2017 en el caso de los pacientes que no alcanzaron ese tiempo de tratamiento. Se observaron reacciones adversas en 6 pacientes, dos de los cuales requirieron la retirada del tratamiento (por artralgias y neutropenia al administrar durante un proceso infeccioso). El resto presentaron cefalea, vómitos, dolor y prurito en zona de inyección y decaimiento.

Respecto a los criterios de utilización de omalizumab aprobados por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Infanta Leonor en la indicación de asma alérgica, se ha observado que todos los pacientes cumplen el criterio 1 (diagnóstico de asma alérgica grave persistente pese al tratamiento con todos los tratamientos posibles) y 4 (IgE  $> 80\%$ ). 6 pacientes no cumplían el criterio 5 (elevado uso de recursos hospitalarios) según lo estipulado en esos criterios. 3 sujetos no cumplían el criterio 2 (ser no fumadores) y 9 incumplían el 3 (tener un FEV1  $< 80\%$ ). Los criterios 1, 4 y 5 se consideran imprescindibles para el tratamiento con omalizumab, mientras que el 2 y el 3 son susceptibles de valoración individual por el médico responsable.

### INFLUENCIA DE OMALIZUMAB EN LAS EXACERBACIONES.

Todos los pacientes presentaron exacerbaciones asmáticas graves que requirieron del tratamiento con corticoides sistémicos durante el año anterior al inicio de omalizumab. Durante ese mismo periodo de tiempo, 15 pacientes acudieron a urgencias,

y 10 de ellos requirieron ser ingresados en alguna ocasión. De los 4 pacientes restantes, acudieron a urgencias anteriormente.

En los siguientes 18 meses, 5 pacientes no requirieron de ningún ciclo con corticoides sistémicos ni visitas a urgencias. De los otros 14 que sí los precisaron, 9 recibieron un único ciclo y 5 acudieron a urgencias. Un paciente tuvo un ingreso hospitalario durante este tiempo. Entre los 14 que recibieron ciclos de corticoides sistémicos, 4 los precisaron en más de una ocasión.

### INFLUENCIA DE OMALIZUMAB EN EL TRATAMIENTO CONCOMITANTE.

Todos los pacientes, al inicio del tratamiento con omalizumab, tenían pautado un agonista beta2 de larga duración y corticoides inhalados, y como medicación de rescate un agonista beta2 (dos pacientes presentaban también un anticolinérgico de rescate). 15 pacientes estaban tratados también con un anticolinérgico, de los cuales 7 estaban asociados con antileucotrienos y antihistamínicos, 5 a antileucotrienos y 1 a un antihistamínico. De los 4 no tratados con anticolinérgico, 2 tienen asociados antihistamínicos, 1 está asociado a antileucotrienos y otro tiene ambas asociaciones.

11 de los 19 (59 %) tratamientos concomitantes son modificados durante el seguimiento. En 7 (37 %) ocasiones se modifica la dosis de corticoides inhalados (en 2 (11 %) sujetos se aumenta y en 5 (26 %) se disminuye), y a otro paciente se le cambia el corticoide inhalado y se le añade al tratamiento un antihistamínico y un antileucotrienos. A cuatro pacientes (21 %) se les retira la administración de algún fármaco pautado (se retiran 2 fármacos a 2 pacientes, 4 a uno y 3 a otro). La mayoría de los cambios consisten en la reducción de la dosis de corticoides inhalados. La fluticasona suele administrarse en una formulación junto a salmeterol y/o como una formulación única del propio fármaco. La reducción de corticoides inhalados en los casos seguidos se traduce en la eliminación o reducción de la dosis en formulación única.

Durante el seguimiento se ha observado que, en los periodos sin reagudizaciones importantes, el uso de la medicación de rescate era muy marginal, limitándose en la mayoría de los casos a situaciones de exposición aguda frente a desencadenantes del asma alérgico.

## TABLA DE TRATAMIENTO CONCOMITANTE.

PAC	B 2	C.I.	ACOL.	ALEUC.	AHIST.
1	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	
2	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	
3	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
4	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
5	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
6	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	
7	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
8	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
9	SÍ	SÍ	SÍ		SÍ
10	SÍ	SÍ			SÍ
11	SÍ	SÍ		SÍ	SÍ
12	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
13	SÍ	SÍ	SÍ		
14	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
15	SÍ	SÍ	SÍ*	NO	NO
16	SÍ	SÍ			SÍ
17	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	
18	SÍ	SÍ		SÍ	
19	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	
TOT. INICIO	19	19	15	14	11

**SÍ:** el fármaco es prescrito desde el inicio del tratamiento con omalizumab.

**SÍ:** el fármaco es prescrito al inicio del tratamiento con omalizumab y retirado durante el seguimiento.

**SÍ:** el fármaco es prescrito al inicio del tratamiento con omalizumab y su dosis es aumentada durante el seguimiento.

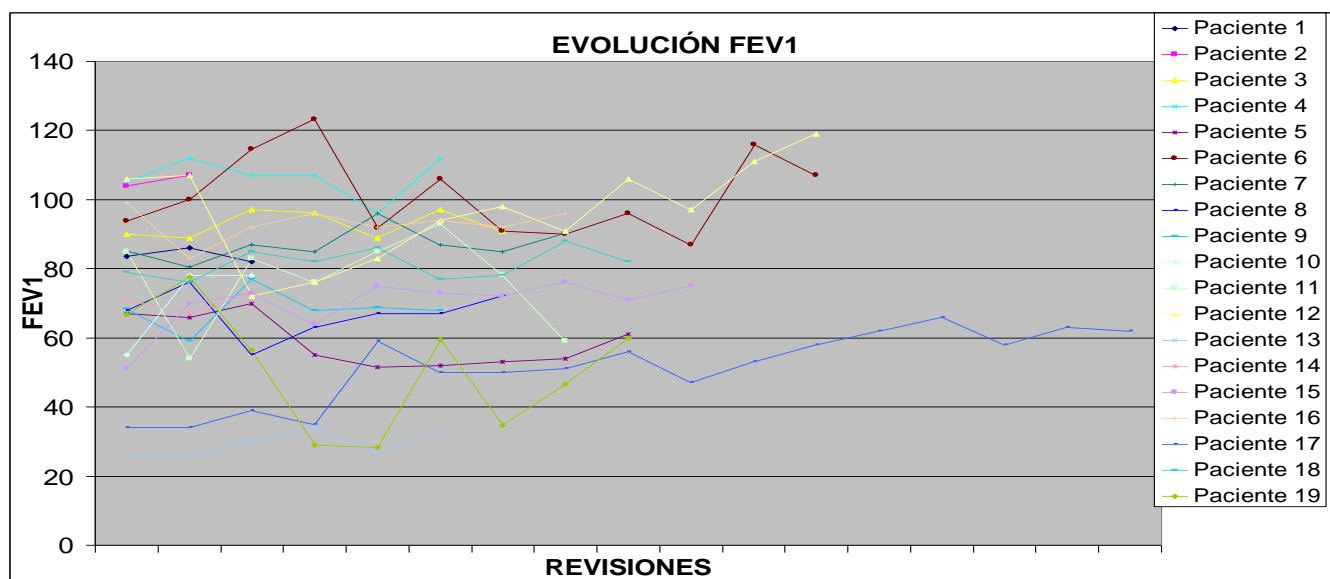
**SÍ:** el fármaco es prescrito al inicio del tratamiento con omalizumab y su dosis es disminuida durante el seguimiento.

**No:** el fármaco es prescrito durante el seguimiento.

**SÍ\*:** el fármaco es sustituido por otro del mismo grupo terapéutico con una dosis equivalente durante el seguimiento.

*PAC: paciente. B 2: agonistas beta 2. C.I.: corticoides inhalados. ACOL.: anticolinérgicos. ALEUC.: antileucotrienos. AHIST.: antihistamínicos. TOT. INICIO: total de pacientes al inicio del tratamiento con omalizumab.*

## GRÁFICA DE LA EVOLUCIÓN DE LA FEV1.



## DISCUSIÓN.

El ensayo clínico INNOVATE fue el estudio principal en el que se basó la aprobación de omalizumab por parte de la EMEA. Se incluyeron 419 pacientes de asma severa persistente no controlada. En él se buscaba determinar la significancia clínica de omalizumab en las exacerbaciones propias de la patología. La FEV1 de los pacientes en el inicio del ensayo se situaba entre el 41 y el 80%. Se observó que la tasa de exacerbaciones clínicamente relevantes durante el periodo de estudio (28 semanas) en pacientes del grupo de omalizumab fue de 0.69, frente a 1.46 en aquellos a los que se les administró placebo. La tasa de visitas al servicio de urgencia en ese mismo tiempo y en ambos grupos fue de 0.19 y 0.48, respectivamente. También se observó una reducción estadísticamente significativa de la dosis de corticoides inhalados en el grupo de omalizumab frente a placebo (mediana de la reducción: 60% frente a 50%,  $p=0,003$ ) pero no se observaron diferencias en el subgrupo de pacientes dependientes de corticoides orales ( $N= 95$ , mediana de la reducción: 69 % frente a 75 %,  $p=0,675$ ).

**En este trabajo se ha constatado un menor porcentaje de pacientes que visitan el servicio de urgencias durante el seguimiento (26 %) frente al año anterior al tratamiento (79 %). También se ha comprobado una disminución en la administración de corticoides inhalados, ya que el 37 % de los pacientes han visto disminuida su dosis, frente al 11 % que tuvo un aumento.**

El estudio “*Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial*”, de Hanaia et al, evaluó a 850 pacientes de asma no controlada de entre 12 y 75 años , tratados con altas dosis de corticoides inhalados más antagonistas beta 2 de larga duración (con o sin otros fármacos). Durante 48 semanas de seguimiento se observó una reducción en las exacerbaciones del grupo omalizumab frente al placebo (0.66 frente a 0.88;  $P = 0.006$ ). Esta reducción en el número de exacerbaciones fue mayor en los pacientes tratados exclusivamente con dosis altas de corticoides inhalados y agonistas beta2 de larga duración (reducción del 34 %) frente a aquellos pacientes que recibían también corticoides orales, aunque la diferencia no fue significativa estadísticamente. También se registró un descenso en el uso diario de salbutamol de rescate (-0.27 puff/día). La incidencia en el grupo de omalizumab y en

el grupo placebo de efectos adversos (80.4% frente a 79.5%) y de efectos adversos graves (9.3% vs. 10.5%) fue similar.

**El 63 % de los pacientes del presente estudio refieren una disminución en la necesidad del uso de la medicación de rescate. El 100 % de los 4 pacientes que estaban tratados de modo constante (durante largos periodos de tiempo) con corticoides orales antes del tratamiento con omalizumab precisaron de ciclos de corticoides orales durante el seguimiento por exacerbaciones, y 2 de ellos (50 %) acudieron al servicio de urgencias. Estos datos son más elevados que en el total de pacientes (el 74% tuvo exacerbaciones tratadas con corticoides sistémicos y el 26% acudió a urgencias), sin embargo la población estudiada es demasiado pequeña como para obtener resultados estadísticamente concluyentes. Los datos de efectos adversos en cambio no coinciden con los de nuestro estudio (32% de incidencia), aunque los graves (aquellos que obligan a interrumpir la medicación) si tienen una incidencia similar (10%). La población estudiada es demasiado pequeña como para que el dato se estadísticamente significativo, pero se ha observado que mientras la incidencia de efectos adversos en la administración cada 4 semanas es del 17 % (2 pacientes de un total de 12), en el grupo tratado cada 2 semanas se eleva hasta el 57 % (4 de 7).**

El trabajo *“Randomized trial of omalizumab for asthma in inner-city children”* se estudió una población de 419 pacientes, divididos en dos grupos (omalizumab y placebo). Se constató una reducción de las exacerbaciones (30,3% frente a 48,8%) y hospitalizaciones (1,5% frente 6,3%) y en la necesidad de glucocorticoides.

**En el presente trabajo se ha constatado un menor porcentaje de pacientes con exacerbaciones que requieren tratamiento con corticoides durante los 18 meses de seguimiento (74 %) frente al año previo (100 %). Sólo el 21 % de los pacientes requirió más de un ciclo de corticoides durante el seguimiento. También se ha observado un descenso en el % de pacientes que han requerido hospitalización (53 % frente al 5 %). Hay que reseñar que en este estudio sólo un paciente se encuentra en edad pediátrica.**

En el *“Estudio observacional retrospectivo de la utilización de omalizumab en el tratamiento del asma grave persistente”* de Nuria Padullés Zamora et al, se siguió el tratamiento con omalizumab de 22 pacientes con asma grave alérgica no respondedores

a terapia convencional, observándose una disminución tanto en el número de pacientes que presentó exacerbaciones (100 % antes del tratamiento y 41 % durante el seguimiento) como en los que requirieron visitas a urgencias (100% frente al 36%). No se observaron cambios en la necesidad de corticoides inhalados como tratamiento de base.

**El presente seguimiento coincide con éste en la menor incidencia de exacerbaciones y en el menor porcentaje de pacientes que precisaron acudir a urgencias al tratarse con omalizumab. Sin embargo difiere en la observación del cambio de pauta de corticoides inhalados como tratamiento base, ya que como se ha afirmado anteriormente, se ha registrado una reducción de la dosis en el 37% de los pacientes.**

En el trabajo “Persistence of response to omalizumab therapy in severe allergic”, de Bousquet et al se observa que aquellos pacientes que no responden a omalizumab en la semana 16 y 32 (denominados no respondedores persistentes) presentaban características demográficas similares al resto de pacientes, sin embargo, la media de los niveles IgE sérica total de este grupo es menor que el valor global (160,7 [33,2-595,5] vs 196,4 [30,7-692,0]).

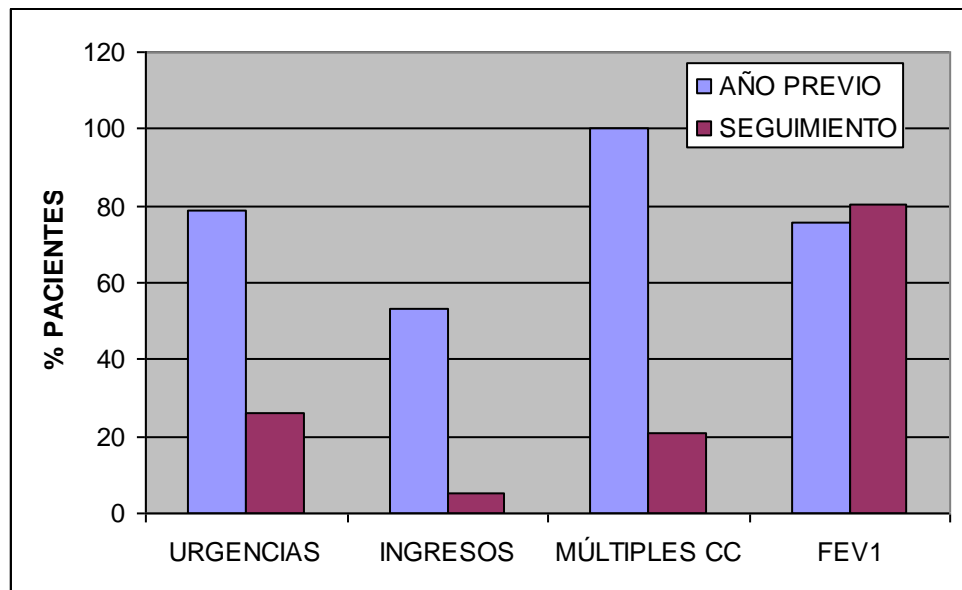
**En el presente estudio los pacientes presentaron un IgE basal media de 887 UI/mL, sin embargo este valor no es muy representativo, ya que está muy distorsionado por un paciente con un valor de 10689 UI/mL, siendo 825 UI/mL el segundo valor más elevado. La media de IgE basal corregida (ignorando ese dato tan elevado) sería de 342.7 UI/mL. Los 5 pacientes del estudio que mejor han respondido a omalizumab (no han precisado tratamiento con corticoides ni asistencia en urgencias), presentan una media de IgE ligeramente superior (402.6 IU/mL). Sin embargo, la dispersión de los datos dentro de ese subgrupo es muy grande (129 IU/mL el valor inferior y 825 el superior), por lo que no puede afirmarse que exista una relación entre los niveles de IgE sérica y la respuesta a omalizumab.**

Se dispone de una revisión sistemática de “la Cochrane” sobre el uso de omalizumab. En ésta se incluyeron en la valoración 14 ensayos que contribuyeron con un total de 3.143 participantes con asma alérgico leve a severo, con altos niveles de IgE. La revisión arrojó los siguientes resultados:

- Se observó una reducción significativa de la probabilidad de que un paciente tuviera una exacerbación del asma a favor del omalizumab (OR: 0,55; IC 95%: 0,45-0,69; 6 estudios; N=2.151; considerando un riesgo inicial de 25%, se obtiene un NNT= 10, IC 95%: 8-14).
- Un número significativamente mayor de investigadores y pacientes que calificaron el control del asma como bueno o excelente.
- Considerando los estudios con fase de reducción de corticoides, los pacientes tratados con omalizumab tuvieron significativamente más probabilidad de poder suspender por completo el uso de corticoides inhalados (OR: 2,50; IC 95%: 2,00-3,13; NNT=6, IC 95%: 5-8) y de reducir un 50% la dosis de los corticoides inhalados (OR: 2,50; IC 95%: 2,02-3,10, NNT=5) se observaba en éstos una reducción significativa de los “odds” de hospitalización (OR: 0,11; IC 95%: 0,03-0,48; NNT=57).
- No se encontraron diferencias significativas en la función pulmonar (flujo máximo y VEF1 al final del tratamiento).

**El presente trabajo coincide con la revisión en los cuatro puntos expuestos. La reducción de las exacerbaciones y de la pauta de corticoides inhalados ya se ha discutido anteriormente. En línea con la reducción de exacerbaciones y del uso de la medicación de rescate, las historias clínicas de los pacientes seguidos refieren una mejoría en el control del asma. La FEV1 al principio del tratamiento es del 75,68 % (intervalo, 26-106), y del 80,54 % (intervalo, 33-119) al final del seguimiento. 7 de los 19 pacientes ven disminuida su FEV1 al final del seguimiento. Debido a la pequeña diferencia entre las medias, y la variable respuesta de los pacientes, no puede afirmarse que omalizumab tenga influencia sobre la FEV1 de los pacientes seguidos durante el estudio.**





*Múltiples CC: 2 o más ciclos de corticoides.*

El punto 5 de los criterios de utilización de omalizumab aprobados por la Comisión de Farmacia y Terapéutica en la indicación de asma alérgica grave persistente se considera imprescindible por el mismo documento, y restringe el tratamiento con este fármaco a aquellos pacientes que hayan requerido un elevado uso de recursos hospitalarios en el último año: >3 visitas a urgencias, ingreso en UCI o bien < 5 días de hospitalización, o bien que hayan requerido intubación.

**6 pacientes (32 %) de los presentes en el seguimiento no cumplen estrictamente con ese requisito. 2 de ellos presentan urgencias de mayor antigüedad al año estipulado, a otro se le contabilizan 2 visitas a urgencias en su historia, en los 8 meses previos al tratamiento con omalizumab. Un cuarto paciente presenta un ingreso de un único día y dos visitas a urgencias. Otro paciente presenta múltiples efectos adversos al tratamiento con corticoides sistémicos y el otro precisa de constantes rescates con altas dosis de corticoides inhalados de rescate, a demás de los prescritos como tratamiento base. Los 6 pacientes reciben en varias ocasiones ciclos de corticoides sistémicos o pautas continuas de los mismos debido a exacerbaciones del asma. Por todo esto, si bien estos pacientes no cumplen con las especificaciones descritas en el punto 5, sí que presentan una situación clínica que implica un elevado uso de recursos hospitalarios.**

## **CONCLUSIONES.**

La adición de omalizumab al tratamiento base permitió en la mayoría de los pacientes con asma grave alérgica no controlada disminuir el número de visitas a urgencias e ingresos, así como el número de pacientes que requirió tratamiento con corticoides sistémicos, y el número de exacerbaciones y de ciclos de corticoides sistémicos por paciente. Además, se comprobó un descenso en el uso de la medicación de rescate y un número significativo de pacientes a los que se les redujo la dosis de corticoides inhalados. No se observó una reducción de la FEV1 de los pacientes.

Los efectos adversos derivados de la administración de omalizumab son leves en la mayoría de los casos. Aquellos que por su gravedad han motivado la suspensión del tratamiento (11% de incidencia) han revertido tras el cese de la administración, y en ningún caso ponían en riesgo la vida del paciente. La incidencia de efectos adversos en pacientes con una administración pautada de omalizumab cada dos semanas (57 %) es mayor que en aquellos a los que se les administra cada cuatro semanas (17 %).

De entre los criterios de utilización de omalizumab considerados imprescindibles, aprobados por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Infanta Leonor en la indicación de asma grave persistente, son cumplidos el 1 y el 4 en todos los casos. El 5 es seguido y cumplido pero no con las especificaciones concretas que recoge el documento.

## **CONFLICTO DE INTERESES.**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## CRITERIOS PARA LA UTILIZACIÓN DE OMALIZUMAB.

Los criterios para la utilización de omalizumab aprobados por la comisión de farmacia y terapéutica del Hospital Infanta Leonor en la indicación de asma alérgica grave persistente son:

1. Asma alérgica grave persistente, a pesar de haber sido tratado con todos los tratamientos posibles: corticoide inhalado a dosis alta más beta agonista de acción duradera, anticolinérgicos, inhibidor de leucotrienos, beta 2 agonista de larga duración oral y glucocorticoide oral.
2. No fumadores.
3. FEV1 < 80 %.
4. IgE < 75 UI/mL (subgrupo en el que se espera que la reducción de exacerbaciones sea significativa).
5. Que hayan requerido un elevado uso de recursos hospitalarios en el último año: >3 visitas a urgencias, ingreso en UCI o bien < 5 días de hospitalización, o bien que hayan requerido intubación.

Los criterios 1, 4 y 5 se consideran imprescindibles (todos y cada uno de ellos). Los criterios 2 y 3 son susceptibles de valoración individual por el médico responsable del paciente.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. C. Cisneros Serrano, C. Melero Moreno, C. Almonacid Sánchez, M. Perpiñá Tordera, César P. Valles, E. Martínez Moragón, et al. En: Normativa sobre el asma grave persistente. Archivo de Bronconeumología. 2015;51(5):235-46.
2. P. Barría, F. Holguin, S. Wenzel. Asma severa en adultos: enfoque diagnóstico y tratamiento. En: Revista Médica Clínica Las Condes. 2015;26(3):267-75.
3. Global Initiative for Asma: Guía de bolsillo para el manejo y la prevención del asma. 2016.
4. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. J Allergy Clin Immunol. 2007;119(2):405-13.
5. Página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. <https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/portada/home.htm>
6. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. En: Allergy 2005; 60:309-16
7. Hanania N, Alpan O, Hamilos D, Condemi J, Reyes-Rivera I, Zhu J et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standart therapy. En: Ann Intern Med. 2011;154:573-82.
8. Busse WW, Morgan WJ, Gergem Pj et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in innercity children. En: N Engl J Med. 2011;139(1):28-35.
9. Núria Padullés Zamora, Dolors Comas Sugrañes, Nadia Méndez Cabaleiro, Anna Figueras Suriol y Ramon Jodar Masanes. Estudio observacional retrospectivo de la utilización de omalizumab en el tratamiento del asma grave persistente. En: Revista Farmacia Hospitalaria 2013;37(5):399-405.
10. Bousquet J, Siergiejko Zm, Swiebocka E, Humbert M, Rabe K, Smith N et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. En: Allergy. 2011;66:671-8.
11. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE para el asma crónica en adultos y niños (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus. 2008(3). Oxford.